Таблица 1

Динамика клинических синдромов, длительность антибактериальной терапии и ИВЛ у новорожденных, получавших иммуноглобулины внутривенно

Признаки	Длительность, дни		
	1-я группа (n=50)	2-я группа (n=20)	3-я группа (n=25)
Токсикоз	12,8±0,8	10,5±0,6*	15,7±1,1
Лихорадка	5,3±1,0	4,8±0,9*	7,1±1,1
Гемодинамические нарушения	7,2±0,6*	5,5±0,4*	9,8±0,64
Кишечные расстройства	5,6±0,9*	6,5±0,7*	11,8±0,97
Отсутствие стабильной прибавки массы тела	7,3±1,1*	7,8±0,8	11,3±1,5
Антибактериальная терапия	22,5±0,9	21,3±0,4	28,8±1,08
ИВЛ	12,0±0,7*	13,6±0,8	17,8±0,2

* p < 0,05.

Таблица 2

Динамика основных клинических симптомов у новорожденных, получавших иммуноглобулиновые препараты энтерального применения

Показатели	Группы наблюдения					
	1-я (n=22)		2-я (n=30)		3-я (n=16)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Токсикоз						
значительный	13/6	59,1/27,3	19/8	63,3/26,6	9/8	56,3/50,0
умеренный	9/14	40,9/63,6	10/18	33,3/60,0	5/7	31,2/43,7
отсутствует	0/2	0/9,1	1/4	3,3/13,3	2/1	12,5/6,3
Метеоризм						
выраженный	11/6	50,0/27,3	17/8	56,7/26,6	8/6	50,0/37,5
умеренный	8/12	36,4/54,5	11/14	36,7/46,7	6/8	37,5/50,0
отсутствует	3/4	13,6/18,2	2/8	6,6/26,6	2/2	12,5/12,5
Диарея	20/8	90,9/36,4	26/8	86,7/26,6	12/10	75,0/62,5
Нормализация стула, сут						
1–2-е	8–36,4%		13–43,3%		0	
3–5-е	5–22,7%		8–26,6%		1–6,2%	
5–7-е	3–13,6%		5–16,7%		3–18,8%	
без изменений	6–27,3%		4–13,3%		12–75,0%	

Примечание: в числителе – показатели до лечения, в знаменателе – после лечения.

ло патологическую колонизацию пищеварительного тракта и предупреждало транслокацию микробов через кишечную стенку. Если в контрольной группе бактериемия диагностировалась у 20% детей, то в основных – не более 5%.

Таким образом, поражение ЖКТ является одним из звеньев патогенеза инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных и может быть одним из факторов риска развития вторичных иммунодефицитных состояний вследствие нарушенного локального синтеза иммуноглобулинов, их транссудации через кишечную стенку и повышенного потребления. Проведенные исследования показали высокую клиническую эффективность отечественных иммуноглобулиновых препаратов ИГВВ и имбиоглобулина для внутривенного введения в лечении новорожденных с ГИС. Сочетанная иммунотерапия является одной из составляющих рациональной терапии ГИС у новорожденных и обеспечивает не только пассивную иммунную защиту ребенка, но и обладает иммуномодулирующим действием. Выбор препаратов и дозы определяются тяжестью состояния больного, степенью его морфологической и физиологической зрелости.

УДК 612.111 + 612.118 + 612.43

В.И. Циркин, А.Н.Трухин, Е.Н.Сизова, И.А.Макарова, С.В.Хлыбова, С.А.Дворянский (Киров). Влияние эндогенных модуляторов М-холинорецепторов на М-холинореактивность миометрия и миокарда и на вариабельность сердечного ритма

Нами изучено влияние сыворотки крови человека на М-холинореактивность миокарда лягушки и миометрии крысы и оценена причастность эндогенных модуляторов М-холинорецепторов к вариабельности сердечного ритма. Для этого было исследовано: 1) влияние сыворотки (1:100) пуповинной крови на проявление инотропного эффекта ацетилхолина (10^{-7} х, 10^{-6} х, 10^{-5} х 5,5 М) в опытах с изолированным сердцем лягушки; 2) относительное содержание эндогенных модуляторов М-холинореактивности (по изменению реакции миокарда лягушки и миометрия крысы на ацетилхолин в концентрации $5,5 \times 10^{-6}$ М в сыворотке (1:104, 1:103, 1: 500, 1:100) венозной крови беременных (20–40 нед), в том числе с неосложненным течением беременности (группа 1, n=22), с веге-

тососудистой дистонией (группа 2, n=19) и гипертонической болезнью (группа 3, n=10); 3) взаимосвязь между содержанием в крови беременных (группы 1, 2 и 3) эндогенных модуляторов М-холинорецепторов и вариабельностью сердечного ритма.

Использовано 82 изолированных сердца озерных лягушек (*R. ridibunda*) и 408 продольных полосок (длиной 6–8 мм, шириной 2–3 мм) рога матки небеременных крыс (n=51; фаза метаэструса или диэструса). Регистрацию сократительной активности миометрии (при 38°C) и миокарда (при 16–22°C) и оценку их М-холинореактивности проводили на 6-канальном "Миоцитографе", содержащем механотроны 6MX1С, самопишущие приборы Н-3020 и шприцевой дозатор. Скорость перфузии раствора Рингера (рН 7,4) составляла 0,7 мл/мин. Сокращения сердца вызывали электростимулами, которые на каждом 10-минутном этапе эксперимента наносили дважды в конце 1 и 2-го пятиминутных отрезков (при исследовании пуповинной крови) или однократно в конце каждого 10-минутного этапа (кровь беременных) в виде 30-секундных пачек импульсов от электростимулятора ЭСЛ-1 (1 Гц, 5 мс, 5–10 В). М-холинореактивность миокарда или миометрии и ее изменение оценивали при трехкратном воздействии ацетилхолина по схеме: раствор Рингера (Кребса) → ацетилхолин → раствор Рингера (Кребса) → сыворотка → сыворотка + ацетилхолин → раствор Рингера (Кребса) → ацетилхолин. Механограммы оценивали количественно и качественно. Сыворотку крови беременных и пуповинной крови получали 15-минутным центрифугированием (2000 об/мин) и последующим разведением раствором Рингера или Кребса. Кровь брали общепринятым способом. До исследования ее хранили при 4°C (< 24 часа). Вариабельность сердечного ритма у 23 беременных оценивали по 29 параметрам, регистрируя 500 кардиоциклов в положении лежа на боку на системе "Валента". Различия между показателями (M±m) во всех сериях определяли по критерию Стьюдента, а в опытах с сывороткой пуповинной крови – по критерию Уилкоксона, считая их достоверными при p<0,05.

Влияния сыворотки крови беременных на М-холинореактивность миометрии крысы. В исходном состоянии полоски миометрии обладали спонтанной активностью (частота – от 5,72 до 8,87 сокращений за 10 мин, амплитуда – от 3,69 до 6,78 мН, суммарная активность – от 51,94 до 104,08 мН/10мин). Ацетилхолин (5,5x10⁻⁶М) при 1-м тестировании повышал частоту сокращений до 133,9 – 240,8% от исходного уровня, их амплитуду до 114,9 – 187,8% и суммарную активность до 128,3 – 267,9%. Сыворотка крови в разведениях 1:104, 1:103 и 1:500 не влияла на сократительную активность, а в разведении 1:100 (за счет наличия эндогенного стимулятора сократимости миоцитов?) повышала ее, в том числе суммарную активность до 112,1 – 157,3% от исходного уровня. На фоне сыворотки, т.е. при 2-м тестировании, стимулирующий эффект ацетилхолина был слабее, чем при 1-м. Так, в опытах со 100-кратным разведением сыворотки крови женщин группы 1 при 1, 2 и 3-м тестированиях ацетилхолином суммарная активность составляла соответственно 210,0±27,7%, 90,9±6,0% и 297,1±±43,1% от фонового уровня (p₂₋₁₃<0,05). Для разведений 1:104, 1:103, 1:500 и 1:100 (см. табл.) в группах 1, 2 и 3 М-холиноблокирующая активность отмечалась соответственно в 4,5–30,0%, 20,0–42,1%, 30,0–54,5% и 60,0–86,4% опытов (p_{1-2,3}>0,1). При этом в группе 1 она достоверно наблюдалась в разведениях

1:500 и 1:100, в группе 2 – 1:103, 1:500 и 1:100, в группе 3 – 1:100. Все это подтверждает данные о наличии в крови эндогенного блокатора М-холинорецепторов и позволяет предположить, что его содержание при вегетососудистой дистонии повышается примерно в 2 раза, а при гипертонической болезни – снижается примерно в 5 раз. В отдельных опытах (см. табл.) сыворотка проявляла М-холиносенсибилизирующую активность. Вероятность ее наблюдения с уменьшением кратности разведения снижалась. Судя по разведению 1:10³, в группе 3 эта активность наблюдалась реже, чем в группе 1 (10,0% против 54,5%, p₁₋₃<0,05). Все это свидетельствует о наличии в крови эндогенного сенсибилизатора М-холинорецепторов и снижении его содержания при гипертонической болезни.

Влияние сыворотки венозной крови беременных и пуповинной крови на М-холинореактивность миокарда лягушки. На всех этапах экспериментов в ответ на 30-секундную электростимуляцию возникали сокращения (лестница Боудича), минимальная амплитуда которых достигала 2,21–5,64 мН, а максимальная (устанавливалась через 6–15 с) – от 7,50 до 14,16 мН. Различия между 1 и 2-й электростимуляциями носили недостоверный характер, что указывает на стабильность сократимости миокарда на 10-минутном отрезке эксперимента (поэтому при исследовании сыворотки крови женщин применяли однократную серию стимулов). Установлено, что при 1-м тестировании ацетилхолин (10⁻⁷, 10⁻⁶ и 10⁻⁵ г/мл) дозозависимо и обратимо снижал минимальную (соответственно до 65,6 – 98,4%, 52,7 – 55,4% и 40,1 – 45,2% от исходного уровня) и максимальную (до 90,1–90,5%, 67,7–71,2% и 47,0–51,8%) амплитуду сокращений, т.е. проявлял отрицательный инотропный эффект. При этом время достижения максимальной амплитуды не менялось, т.е. хроно-инотропные взаимоотношения под влиянием ацетилхолина ослабевали. Сыворотка крови (1:104, 1:103, 1:500, 1:100) беременных, как и сыворотка (1:100) пуповинной крови, как правило, не изменяла сократимость миокарда, но снижала способность ацетилхолина оказывать отрицательный инотропный эффект (см. табл.), т.е. проявляла М-холиноблокирующую активность (при этом, однако, она не влияла на способность ацетилхолина снижать хроно-инотропные взаимоотношения). В целом, результаты исследования свидетельствуют о наличии в крови матери и плода эндогенного блокатора М-холинорецепторов, который способен снижать М-холинореактивность миокарда лягушки. С учетом отсутствия выраженных видовых особенностей механизмов отрицательного инотропного действия ацетилхолина, можно предположить, что этот фактор (его основным компонентом, вероятно, является лизофосфатидилхолин) способен снижать эффективность М-холинергического воздействия и на сердце человека.

Взаимосвязь содержания эндогенных модуляторов М-холинореактивности с вариабельностью сердечного ритма. Вариабельность сердечного ритма у беременных в определенной степени взаимосвязана с содержанием в их крови эндогенного блокатора М-холинорецепторов. Группы женщин с высоким (n=9) и низким (n=14) содержанием эндогенного блокатора М-холинорецепторов, сформированные по результатам опытов с миокардом (по изменению его максимальной амплитуды сокращений), в определенной степени (p>0,05) различались по таким показателям вариабельности сердечного ритма, как вариационный размах (соответственно 161±21 и 204±28 мс), коэф-

Результаты опытов, в которых сыворотка крови беременных оказывает М-холиномодулирующие эффекты (%)

Группы	Разведения сыворотки крови				D ₂
	1:100	1:500	1:1000	1:10 ⁴	
	1	2	3	4	
Продольные полоски рога матки крысы (суммарная сократительная активность)					
М-холиноблокирующий эффект					
1-я (n=22)	86,4±7,3	54,5±10,6	27,3±9,5	4,5±4,4	P _{1-2,3} ; P _{4-1,2,3} P ₁₋₄ отсутствует
2-я (n=19)	63,2±11,1	36,8±11,1	42,1± 11,3	26,3±10,1	
3-я (n=10)	60,0±15,5	30,0±14,5	20,0±12,7	30,0±14,5	
D ₁	отсутствует	отсутствует	отсутствует	отсутствует	
М-холиносенсибилизирующий эффект					
1-я (n=22)	4,5±4,4	27,3±9,5	54,5±10,6	50,0±10,6	P _{1-2,3,4} P _{1-2,3,4} P _{4-1,3}
2-я (n=19)	0,0	26,3±10,1	36,8±11,1	42,1±11,3	
3-я (n=10)	10,0±9,5	40,0±15,5	10,0±9,5	50,0±15,8	
D ₁	отсутствует	отсутствует	P ₁₋₃ <0,05	отсутствует	
Изолированное сердце лягушки (минимальная амплитуда сокращений)					
М-холиноблокирующий эффект					
1-я (n=22)	90,9±6,1	77,3±8,9	31,8±9,9	13,6±7,3	P _{1-3,4} ; P _{2-3,4} P _{1-2,3,4} ; P ₂₋₄ P _{1-3,4} ; P ₂₋₄
2-я (n=19)	94,7±5,1	63,2±11,1	42,1±11,3	21,1±9,4	
3-я (n=10)	100,0±0,0	80,0±12,7	40,0±15,5	10,0±9,5	
D ₁	отсутствует	отсутствует	отсутствует	отсутствует	
М-холиносенсибилизирующий эффект					
1-я (n=22)	0,0	4,5±4,4	13,6±7,3	50,0±10,6	P _{4-1,2,3} P _{4-1,2} отсутствует
2-я (n=19)	0,0	5,3±5,1	15,8±8,4	36,8±11,1	
3-я (n=10)	0,0	0,0	30,0±14,5	20,0±12,7	
D ₁	отсутствует	отсутствует	отсутствует	отсутствует	
Изолированное сердце лягушки (максимальная амплитуда сокращений)					
М-холиноблокирующий эффект					
1-я (n=22)	95,5±4,4	95,5±4,4	50,0±10,7	13,6±7,3	P _{1-3,4} ; P _{2-3,4} ; P ₃₋₄ P _{1-3,4} ; P _{2-3,4} ; P ₃₋₄ P _{4-1,2,3}
2-я (n=19)	100,0±0,0	94,7±5,1	63,2±11,1	5,3±5,1	
3-я (n=10)	100,0±0,0	100,0±0,0	80,0±12,7	10,0±9,5	
D ₁	отсутствует	отсутствует	отсутствует	отсутствует	
М-холиносенсибилизирующий эффект					
1-я (n=22)	0,0	0,0	18,2±8,2	45,5±10,6	P _{1-3,4} ; P _{2-3,4} ; P ₃₋₄ P _{4-1,2,3} отсутствует
2-я (n=19)	0,0	0,0	5,3±5,1	42,1±11,3	
3-я (n=10)	0,0	0,0	20,0±12,7	20,0±12,7	
D ₁	отсутствует	отсутствует	отсутствует	отсутствует	

Примечание: D₁ и D₂ – достоверные (p<0,05) различия между группами (D₁) и между разведениями (D₂).

фицент вариации (4,79±0,39 и 6,0±0,60%), pRR50 (6,93±3,54 и 9,0±4,44%), амплитуда моды (54,93±3,79 и 48,0±4,81%), коэффициент монотонности (185,57±26,38 и 138,22±26,20), индекс напряжения (196,46±47,41 и 188±37,37) и дифференциальный индекс ритма (21,14±1,49 и 16,67±2,57%). Это в целом указывало на более низкую эффективность М-холинергических воздействий на сердце у женщин с высоким уровнем эндогенного блокатора М-холинорецепторов. Различия между группами женщин с высоким и низким содержанием эндогенного сенсibilизатора М-холинорецепторов, сформированными по результатам опытов с миометрием или с миокардом, как правило, также носили малодостоверный характер (p>0,05), но их направленность (особенно при учете результатов опытов с миокардом) указывала на то, что высокому содержанию эндогенного сенсibilизатора М-холинорецепторов соответствует и более высокая вариабельность сердечного ритма. Так, для групп, сформированных на основе учета изменения минимальной амплитуды сокращения сердца, четыре по-

казателя у женщин с высоким содержанием эндогенного сенсibilизатора М-холинорецепторов (n= 11) были выше, чем у женщин с низким его уровнем (n=12) – это вариационный размах (соответственно 190±21 и 166±20 мс), коэффициент вариации (5,8±0,5 и 4,8±0,6%), нормированная мощность HF-волн (71,6±5,4 и 65,8±3,5%) и pRR50 (10,3±4,1 и 5,4±3,6%), а четыре показателя, наоборот, ниже – это амплитуда моды (47,8±4,2 и 56,3±4,1%), коэффициент монотонности (134,2±12,6 и 197,2±29,4), индекс напряжения (181,6±31,6 и 282,8±53,2) и дифференциальный индекс ритма (18,3±1,9 и 20,4±2,1%).

Следовательно, вариабельность сердечного ритма отражает не только взаимоотношение между "автономными" и "центральными" механизмами регуляции деятельности сердца, но, вероятно, и эффективность парасимпатических воздействий на сердце, которые зависят от содержания эндогенного блокатора и эндогенного сенсibilизатора М-холинорецепторов. Все это расширяет представление о роли эндогенных модуляторов М-холинорецепторов и создает предпосылки для разработки новых подходов к диагностике и лечению заболеваний сердечно-сосудистой системы.